

УДК 616. 517 – 092.4 (575.2) (04)

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ И ГОПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТАМИ

М.К. Балтабаев – докт. мед. наук, профессор
Кыргызская государственная медицинская академия

Обсуждаются вопросы патогенетического влияния урсодезоксихолевой и гопантотеновой кислот на уменьшение холестатического синдрома у больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз; ультразвуковая эхография; урсодезоксихолевая кислота; гопантотеновая кислота; нейтральные липиды.

Псориаз – мультифакториальное заболевание, характеризующееся вовлечением в патологический процесс не только кожи, но и внутренних органов. Заболеваемость псориазом составляет от 5 до 7% среди всех дерматозов [1]. Большое значение в этиологии псориаза придается иммунным нарушениям и генетической предрасположенности [1, 2]. У больных часто обнаруживаются антигены гистосовместимости I класса: HLAB13, B17, HLABw57, HLA Cw6. Другая форма псориаза часто встречается в среднем и пожилом возрасте и не связана с HLA системой. У больных псориазом как в периферической крови, так и в клеточном инфильтрате очагов поражений преимущественно выявляются CD4+ популяция лимфоцитов, количество T-лимфоцитов с фенотипом CD8+ резко уменьшается [2, 3]. Большая роль придается лимфокинам воспаления ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-6, фактору некроза опухолей (ФНО- α) в патогенезе болезни [3]. Иммунные нарушения при псориазе послужили разработке нового класса препаратов, основанных на моноклональных антителах, ингибирующие рецепторы T-клеток (эфализумаб, инфликсимаб, этанерцепт и др.), облегчающие течение кожного процесса [3]. Применение вышеуказанных препаратов не обеспечивает длительной ремиссии и прекращение рецидивов псориаза. В связи с этим вопросы этиотропного лечения остаются открытыми.

При псориазе, как при системной патологии, выявлены изменения со стороны эндокринной, гепатобиларной систем, костно-суставного аппарата, почек. Но до сих пор остается открытым вопрос о первичности или вторичности вышеуказанных сдвигов у больных [4, 5].

Определенный научный интерес представляют взгляды некоторых ученых на патогенез бо-

лезни с позиции нарушения физико-химической защиты организма. Так, Lóránd Bertók и Klára Gyurcsovics [6, 7] выдвинули теорию, что у больных псориазом нарушаются обезвреживание и элиминация эндотоксинов из организма, которые могут влиять на процессы ускоренной пролиферации эпидермиса. В качестве лечебного препарата они предложили пероральный прием препаратов нативной желчи и Супрахол, способствующие улучшению клинического течения дерматоза у 78,8% больных. Y. Yamaguchi и соавт. [8] выявили ингибирующий эффект таурин-конюгированной урсодезоксихолевой кислоты на культуру человеческих кератиноцитов в результате торможения синтеза внутриклеточной ДНК клеток.

Itoh S. и соавт. [9] наблюдали трех больных псориазом, которые лечились по поводу жирового гепатоза печени препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Отмечалось значительное улучшение кожного процесса. Механизм действия препарата авторы объясняли возможным торможением УДХК активности фосфолипазы 2, которая высвобождает арахидоновую кислоту из фосфолипидов, являющейся предшественником эйкозаноидов, тромбоксанов, простогландинов и лейкотриенов, участвующих в реакции воспаления.

Таким образом, использование УДХК является перспективным научным направлением, оптимизирующим вопросы лечения и расширяющим арсенал лекарственных средств при псориазе. Остается неясным патогенетический механизм влияния УДХК на инициальные механизмы развития псориазического процесса в коже, что позволило заняться этой проблемой.

Цель исследования: разработать новый комплексный метод лечения псориаза с включением

УДХК и гопантотеновой кислоты. Изучить влияние и объяснить возможные патогенетические механизмы действия вышеуказанных препаратов при этом дерматозе.

Материал и методы исследований. Под клиническим наблюдением находилось 46 больных, страдающих различными клиническими формами псориаза (34 мужчины и 12 женщин). Длительность кожного процесса составила от нескольких месяцев до 5–10 и более лет. Возраст больных в среднем составил от 19 до 57 лет. Прогрессирующая стадия псориаза диагностирована у 12 пациентов, у 31 – стационарная стадия болезни, 3 пациента страдали псориагической эритродермией. Всем больным проведена ультразвуковая диагностика органов брюшной полости до начала патогенетической терапии. Проводили биохимические исследования по оценке функционального состояния гепатобилиарной системы: ферменты “печеночного профиля” – аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), методом восходящей тонкослойной хроматографии на силуфоловых пластинах фирмы “Kavalier”, Чехия, изучали спектр нейтральных липидов сыворотки крови больных как до, так и после патогенетической разработанной терапии: определяли содержание свободного холестерина (СХ), триглицеридов (ТГ), свободных жирных кислот (СЖК), общего (ОХ) и этерифицированного холестерина (ЭХ) по методу В.Н. Ростовцева и соавт. [10]. Определение общих фосфолипидов (ОФ) в плазме крови проводилось калориметрическим способом по В.Г. Колбу [11].

Результаты исследований. Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости больных псориазом позволила выявить следующие сонографические изменения: увеличение размеров печени при эхографии выявлено у семи (15,2%) больных псориазом. Неоднородность структуры паренхимы печени диагностирована у 38 (82,6%), расширение внутривенных желчных протоков наблюдалось у 15 (32,6%) пациентов. Это явление косвенно указывало на наличие холестаза или дилатацию их стенок. Наряду с облитерированными сосудами визуализировали расширенные внутривенные вены у 18 (39,1%) больных. Утолщение стенок желчного пузыря выявлено у 38 человек, что составило 82,6%. Чаще всего наблюдалось утолщение и уплотнение одной или нескольких частей стенок желчного пузыря ближе к его шейке. Деформация формы изображения желчного пузыря была выявлено у 32 обследованных больных (69,6%). Данный сонографический признак характеризовался наличием бес-

форменного очертания изображения вместо нормальной овалообразной границы контура этого полого органа. В области шейки выявлялись грубые эхопозитивные структурные изменения, распространяющиеся в окружающую ее паренхимную печени. Наличие перегородок, деформирующих форму желчного пузыря, найдено у 11 больных (23,9%) и отдельных бесформенных очагов повышенной эхогенности в окружающей желчный пузырь паренхиме печени – у 33 (71,7%), характеризующейся разрастанием фиброзно уплотненной ткани. Чаще такие участки повышенной эхогенности локализовались в области воронки и шейки желчного пузыря. Увеличение размеров изображения желчного пузыря выявлено – у 9 (19,6%). Это явление обусловлено несколькими причинами – либо стенозом сфинктера Одди, либо нарушением сократительной функции органа, и, возможно, разрастанием фиброзной ткани в области шейки желчного пузыря, а иногда и сочетанием вышеуказанных признаков. Диффузные изменения структуры изображения поджелудочной железы, чаще в области головки, наблюдались у 6 (13,0%) пациентов. Деформация контуров изображения чашечно-лоханочной системы почек с наличием солевых отложений констатировано у 4 больных псориазом.

Сравнительная оценка функционального состояния гепатобилиарной системы больных псориазом проводилась дополнительным исследованием в сыворотке крови ферментов “печеночного профиля” – АСТ и АЛТ. У 46 обследованных больных псориазом как в стационарной, так и в прогрессирующей стадии болезни только у 5 (10,9%) выявлено увеличение активности вышеуказанных ферментов.

Исследования проводили у 46 больных различными клиническими формами псориаза в динамике. Прогрессирующая стадия распространенного псориаза, включая его осложненные варианты (артропатия, эритродермия), диагностирована у 16 человек. Остальные больные составили группу со стационарной стадией заболевания. Контрольную группу составили данные 15 практически здоровых лиц.

Методом тонкослойной хроматографии в плазме крови изучали следующие показатели фракций общих липидов: свободный холестерин (СХ), свободные жирные кислоты (СЖК), триглицериды (ТГ), этерифицированный холестерин (ЭХ) и общие фосфолипиды (ОФ). Так как сумма свободного и этерифицированного холестерина составили общий холестерин (ОХ), брали в расчет и этот показатель.

Таблица 1

Спектр нейтральных липидов в плазме крови у больных псориазом до начала лечения (ммоль/л)

Группа	ОХ	СХ	ЭХ	СЖК	ТГ	ОФ
Больные с прогр. ст. n= 16	8,52±0,40 p < 0,001	2,60±0,12 p < 0,001	5,92±0,33 p < 0,001	2,21± 0,32 p > 0,1	1,75±0,25 p < 0,05	6,71±0,91 p < 0,001
Больные со стац. ст. n = 30	6,77 ±0,47 p <0,001	2,26 ±0,18 p <0,001	4,51±0,58 p < 0,001	2,02 ±0,30 p > 0,1	1,25 ±0,11 p > 0,1	6,29±0,43 p < 0,001
Группа здоровых лиц n = 15	4,55±0,39	0,81±0,10	3,75±0,32	1,94±0,06	1,06±0,12	3,26±0,44

Примечание: p – статистические различия с показателями контрольной группы.

Таблица 2

Состояние нейтральных липидов больных псориазом, получавшие комплексную гепатотропную терапию с урсодезоксихолевой и гопантотеновой кислотами (ммоль/л)

Группа	ОХ	СХ	ЭХ	СЖК	ТГ	ОФ
Больные с прогр. ст. n = 10	5,18±0,41 p ₁ >0,1 p ₂ <0,001	1,71±0,11 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	3,47±0,33 p ₁ > 0,1 p ₂ < 0,001	1,91±0,31 p ₁ >0,1 p ₂ >0,05	1,51 ±0,23 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	5,11 ±0,55 p ₁ <0,01 p ₂ < 0,05
Больные со стац. ст. n = 10	6,55±0,43 p ₁ >0,1 p ₂ > 0,05	2,14±0,19 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05	4,48±0,30 p ₁ > 0,1 p ₂ > 0,05	1,97±0,20 p ₁ > 0,1 p ₂ > 0,05	1,34±0,17 p ₁ >0,1 p ₂ >0,05	5,20±0,43 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05
Здоровые лица n = 15	4,55 ±0,39	0,81 ±0,10	3,75 ±0,32	1,94 ±0,06	1,06 ±0,12	3,26 ±0,44

Примечание: p₁ – статистические различия с показателями контрольной группы; p₂ – статистические различия с показателями до лечения.

Исследование нейтральных липидов у больных псориазом в прогрессирующей стадии заболевания (табл. 1) выявило увеличение количественного содержания фракций общего (p < 0,001), свободного (p < 0,001), эстерифицированного холестерина (p < 0,001), триглицеридов (p < 0,05) по сравнению с аналогичными показателями группы контроля. Уровень общих фосфолипидов у больных прогрессирующей стадией болезни был также резко повышенным (p < 0,001). У больных стационарной стадией течения кожного процесса отмечены аналогичные изменения, что и у больных с распространенной прогрессирующей формой заболевания. Содержание СЖК в обеих группах больных достоверно не отличалось от показателей здоровых лиц. При анализе показателей соотношения ОФ/ОХ отмечено повышение этого коэффициента у больных псориазом (прогр. ст. 0,79, стац. ст. 0,93).

Терапия больных различными клиническими формами псориаза состояла из дезинтоксикации организма больного (реополиглюкин, на-

трия тиосульфат) с одновременным введением гепатотропных препаратов одного из указанных лекарств (гептрал, гепабене, гепадиф, бонджигар), а также урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк) по 10–15 мг/кг/сут. и гопантотеновой кислоты (пантогам, пантокальцин) по 0,5 три раза в день на протяжении 15–20 дней патогенетической терапии.

Препарат “урсофальк” производства компании (доктор Falk, Германия) используется для лечения желчнокаменной болезни, вызванной холестериновыми камнями. Положительный эффект данный препарат оказывает также при лечении хронических гепатитов и гепатозов печени.

Использование урсодезоксихолевой и гопантотеновой кислот основано на многочисленных наших наблюдениях больных, которые имели сопутствующую патологию желудочно-кишечного тракта, а именно, гепатобилиарной системы, по всей вероятности являющейся одной из возможных причин развития псориаза.

Клиническое наблюдение за группой больных с прогрессирующей стадией болезни показало, что регрессия высыпаний наблюдалась на 8–9 дни с момента начала патогенетической терапии и составила в среднем $10,69 \pm 0,39$ дня. Объективно данное явление сопровождалось побледнением очагов поражений, снижением интенсивности зуда, уменьшением их инфильтрации и шелушения. В середине или конце курса лечения инфильтрированные бляшки превращались в эритематозные пятна с умеренным шелушением по периферии с дальнейшим их регрессом. По окончании курса в местах регрессировавших очагов наблюдались гипопигментированные пятна Рилия. При обширных поражениях кожи требовалось проведение повторного курса лечения вышеуказанными препаратами, которое обычно проводилось через 2–3-недельного перерыва лекарственной терапии. При торпидном течении патологического процесса возникала необходимость и в третьем курсе вышеуказанными лекарственным комплексом, который назначали спустя 1,5–2 месяца после окончания предыдущего.

Проведение комплексной терапии у больных стационарной стадией болезни способствовало регрессу высыпаний на первой неделе лечения и характеризовалось уплощением папул и бляшек, их побледнением, уменьшением процесса шелушения. В конце лечения у большинства больных имелись гипопигментированные пятна.

Исследование спектра нейтральных липидов у 20 больных псориазом в процессе комплексной патогенетической терапии гепатотропными препаратами в сочетании с урсодезоксихолевой и гопантотеновой кислотами в прогрессирующей стадии кожного процесса выявило следующие изменения: количественное содержание всех фракций холестерина достоверно снизилось по сравнению с исходным уровнем до лечения (ОХ $5,18 \pm 0,41$, $p < 0,001$, СХ – $1,71 \pm 0,11$, $p < 0,001$, ЭХ – $3,47 \pm 0,33$, $p < 0,001$) Уровни концентрации СЖК и ТГ не подверглись достоверным изменениям ($p > 0,05$). Аналогичное явление наблюдалось и со стороны содержания ОФ ($p > 0,05$) по сравнению с данными до лечения. При анализе показателей липидного спектра больных со стационарной стадией кожного процесса особых значимых статистических изменений по сравнению с данными до лечения не выявлено ($p > 0,05$), в частности это касалось фракций холестерина и общих фосфолипидов (табл. 2).

Анализ показателей соотношения ОФ/ОХ у больных псориазом после патогенетической те-

рапии выявил повышение этого коэффициента у больных с прогрессирующей стадией заболевания (0,89), и, наоборот, его понижение у лиц со стационарной стадией патологического процесса (0,79). Соотношение показателей СЖК/ТГ выявило ту же тенденцию, которая наблюдалась у больных до начала лечения – постепенное снижение показателя: здоровые лица (1,83), больные со стационарной стадией псориатического процесса (1,47) и прогрессирующей формой (1,26).

Терапевтическая эффективность первого курса комплексной гепатотропной терапии из наблюдавшихся 46 больных псориазом была следующей: клиническая ремиссия, констатированная как выздоровление – у 15,8%, значительное клиническое улучшение – у 57,4% больных, клиническое улучшение – у 20,4%, без клинического эффекта – только у 6,4% больных псориазом. Таким образом, терапевтическая эффективность вышеуказанного способа терапии составила 93,6%. Следует отметить достаточную эффективность комплексной гепатотропной терапии у больных псориазом с небольшим сроком заболевания.

Обсуждение. Анализ полученных результатов исследования состояния некоторых аспектов липидного обмена у больных псориазом показал повышение большинства фракций холестерина, что, по-видимому, связано с развитием холестатического синдрома в результате нарушения дренажной функции желчевыделительной системы, подтвержденной ультразвуковыми методами исследования больных. Второй фактор, способствующий гиперпродукции холестерина, изменение функционального состояния коры надпочечников, синтезирующей стероиды. Увеличение концентрации общих фосфолипидов у больных псориазом обусловлено структурными изменениями клеточных мембран гепатоцитов в результате развития их дистрофических изменений.

Проведение комплексной гепатотропной терапии с включением урсодезоксихолевой и гопантотеновой кислот у больных псориазом коррелировало с положительной динамикой не только кожного процесса, но и состоянием фракций нейтральных липидов. Урсодезоксихолевая в сочетании с гопантотеновой кислотами способствовали, на наш взгляд, улучшению эвакуаторной функции желчного пузыря и моторики кишечника, уменьшению холестатического синдрома в желчевыводящей системе гепатобилиарной системы. По всей вероятности, включение гопантотеновой кислоты в комплексное лечение больных псориазом патогенетически оправдано в связи с возможным улучшением функции

печеночной ацилтрансферазы, влияющей на процесс конъюгации желчных кислот в гепатоцитах [12].

Выводы

1. Урсодезоксихолевая в сочетании с гопантотеновой кислотами являются высокоэффективными препаратами в комплексной терапии псориаза.

2. Оптимальными дозами урсодезоксихолевой кислоты в терапии псориаза является 10–15 мг/кг/сут. веса больного в сутки, гопантотеновой кислоты по 0,5 три раза в день, в последующем индивидуальным подбором дозы препарата.

3. Для достижения значительного клинического эффекта в терапии псориаза требуется в среднем 2–4 курса патогенетического лечения урсодезоксихолевой и гопантотеновой кислотами с другими лекарственными средствами.

4. Возможный механизм действия УДХК и гопантотеновой кислот связан с их действием на инициальные механизмы секреторной и экскреторной функции гепатобилиарной системы, сопровождавшимся улучшением кожного процесса больных псориазом.

5. Терапия больных псориазом урсодезоксихолевой с гопантотеновой кислотами не требует значительных затрат и может проводиться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Литература

1. Федоров С.М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты // Рус. мед. журн. – 2001. – №9:11. – С. 447–450.
2. Катунина О.Р. Иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата при псориазе // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №2. – С. 25–28.
3. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия – новое направление в лечении псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №1. – С. 3–8.
4. Довжанский С.И., Суворов А.П., Сергеев А.С. Псориаз. – Саратов, 1976. – 283 с.
5. Якубович А.И. Функциональное состояние мочевыделительной системы у больных псориазом в процессе фотохимиотерапии // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. – №12. – С. 33–37.
6. Gyurcsovics K. and Bertók L. Pathophysiology of psoriasis: coping endotoxins with bile acid therapy Pathophysiology. – Vol. 10, Issue 1, December. – 2003. – P. 57–61.
7. Bertók L. Bile acids in physico-chemical host defence // Pathophysiology – Vol. 11, Is. 3, December. – 2004. – P. 139–145.
8. Yamaguchi Y., Itami S, Nishida K. and Ando Y. Taurin-conjugated ursodeoxycholic acid has a reversible inhibitory effect on human keratinocyte growth // Journal of Dermatological Science. – Vol. 18. – Issue 1, September. – 1998. – P. 35–42.
9. Itoh S., Kono M., Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports // Clin. Exp. Dermatol. – 2007. – Jul. – №32(4). – P. 398–400.
10. Ростовцев В.Н., Резник Г.Е. Количественное определение липидных фракций плазмы крови // Лабораторное дело. – 1982. – №4. – С. 218–221.
11. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия (пособие для врачей – лаборантов). – Минск, 1975. – 311 с.
12. Балтабаев М.К., Хамидов Ш.А., Валиханов У.А. и др. Псориаз и метаболизм желчных кислот // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №4. – С. 25–28.